

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

UROLOGIA

Carcinoma de células renais no adulto jovem: existem realmente diferenças?

João Manuel Salgado Costa

M

2018



Carcinoma de células renais no adulto jovem: existem realmente diferenças?

Estudante:

João Manuel Salgado Costa

joaomscosta1@gmail.com

Mestrado Integrado em Medicina

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Orientador:

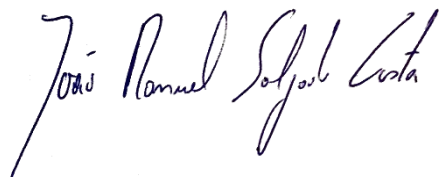
Professor Doutor Miguel Silva Ramos

miguelsilvamos@gmail.com

Professor Associado Convidado do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Assistente Hospitalar Graduado de Urologia do Centro Hospitalar do Porto

Porto, 1 de junho de 2018

A handwritten signature in black ink, reading "João Manuel Sampaio Costa". The signature is written in a cursive style with a large initial 'J'.

Assinatura do Estudante

A handwritten signature in black ink, reading "Manuel Sampaio". The signature is written in a cursive style with a large initial 'M'.

Assinatura do Orientador

Porto, 1 de junho de 2018

AGRADECIMENTOS

Ao Doutor Miguel Ramos, pelo espírito crítico, total disponibilidade e auxílio prestado que se revelaram indispensáveis à realização deste trabalho.

Ao Professor Rui Magalhães, pela disponibilidade e valiosa ajuda na análise estatística deste estudo.

RESUMO

Introdução: Apenas 3-7% dos casos de CCR (Carcinoma de Células Renais) se desenvolvem em adultos com menos de 40 anos de idade, sendo que a literatura descreve que este grupo de pacientes é potencialmente distinto a nível clínico e patológico dos adultos em idade avançada. Ainda assim, e em virtude dos poucos estudos existentes, especialmente a nível nacional, continua por provar o papel da idade no CCR. Este estudo analisa as características clínicas, epidemiológicas e histopatológicas associadas ao carcinoma de células renais em adultos jovens, de forma a entender se existem diferenças significativas quando comparados com idades mais avançadas.

Materiais e Métodos: Foi efetuado um estudo retrospectivo comparativo dos pacientes que foram submetidos a nefrectomia entre janeiro de 2005 e dezembro de 2015, no Centro Hospitalar do Porto. Identificaram-se 310 casos diagnosticados com CCR, divididos por dois grupos: ≤ 40 anos de idade e >40 anos de idade. As características clínicas e patológicas foram comparadas entre os dois grupos e submetidas a análise univariada e multivariada para aferir o seu valor prognóstico. A sobrevivência global e específica também foi alvo de estudo.

Resultados: As características clínicas e patológicas são comparáveis entre os adultos jovens e em idade avançada, mesmo em termos das variantes histológicas ($p=0.32$). No caso dos adultos jovens não foi relatado qualquer caso de CCR de translocação. A maioria dos tumores era de baixo grau (I e II) e pT1 em ambos os grupos. Não existiram diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos no que respeita à metastização ganglionar regional ($p=0.88$) ou à distância ($p=0.13$). A sobrevivência específica aos 5 anos foi de 95.3% para os adultos jovens e 87.4% para o grupo de adultos em idade avançada ($p=0.33$). Confirmaram-se os seguintes fatores de prognóstico: grau de Fuhrman ($p=0.003$), estadio pT ($p=0.002$), metastização ganglionar ($p=0.006$), tamanho do tumor ($p=0.037$).

Conclusões: Não existem diferenças quanto à clínica, histologia e fatores de prognóstico entre os adultos jovens e os adultos em idade avançada, portadores de CCR. Não observamos qualquer caso de CCR de translocação nos adultos jovens, pelo que seria importante introduzir técnicas imuno-histoquímicas com vista a identificar esta variante, caracterizada por comportamento agressivo e tratamento específico. O elevado número de casos em estadio pT1-pT2 e baixo grau de Fuhrman poderão explicar os resultados positivos em termos de sobrevivência específica.

Palavras-chave: “Rim”, “Carcinoma de células renais”, “Translocação”, “Faixas etárias”, “Sobrevivência”

ABSTRACT

Introduction: Only 3-7% of RCC (Renal Cell Carcinoma) cases develop in adults younger than 40 years of age, whereas the literature describes this group of patients as potentially distinctive in terms of clinical and pathological features, when compared with older patients. However, given the scarcity of studies about this neoplasm, and especially at a national level, is still unproven the role of young age in the RCC. This study analyzes the clinical, epidemiologic and histopathologic features of the RCC in young adults, to understand if there are any significantly differences when compared to older adults.

Methods: We performed a retrospective and comparative study with the patients that were submitted to nephrectomy between January 2005 and December 2015 in Centro Hospitalar do Porto. 310 cases diagnosed with RCC were identified and split in 2 groups: ≤ 40 years of age and >40 years of age. The clinical and pathologic characteristics were compared between the 2 groups and submitted to univariate and multivariate analysis, so we could verify their prognostic value. Global and specific survival were also object of study.

Results: Clinical and pathologic characteristics are comparable between young and older adults, even in terms of histological variants ($p=0.32$). In the case of young adults, it was not reported any case of translocation RCC. Most of the tumors had low Fuhrman grades (I, II) and pT1 stage in both groups. There are no significantly statistical differences between the two groups in terms of lymph node invasion ($p=0.88$) or distant metastization ($p=0.13$). The 5-year specific survival is 95.3% for the young adults and 87.4% for the older patients ($p=0.33$). The following prognostic factors were confirmed: Fuhrman grade ($p=0.003$), pT stage ($p=0.002$), lymph node invasion ($p=0.006$), tumor size ($p=0.037$).

Conclusions: There are no differences regarding clinical characteristics, histology and prognostic factors between young and old adults, bearers of RCC. We do not observe any case of translocation RCC in young adults, so it would be important to introduce immunohistochemistry techniques to identify this variant, known by its aggressive clinical behavior and specific treatment. The high number of cases in pT1-pT2 stage and low Fuhrman grade could explain the positive findings regarding the specific survival.

Keywords: Kidney, Renal cell carcinoma, Translocation, Age groups, Survival

ABREVIATURAS

CCR – Carcinoma de Células Renais
RCC – Renal Cell Carcinoma

ÍNDICE

Agradecimentos	i
Resumo	ii
Abstract	iii
Abreviaturas	iv
Índice	v
Lista de Figuras	vi
Lista de Tabelas	vii
Introdução	1
Materiais e Métodos	3
Resultados	4
Discussão	9
Conclusões	12
Referências Bibliográficas	13

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Sobrevivência Global

Figura 2 – Sobrevivência Específica

LISTA DE TABELAS

Tabela I – Características Clínicas

Tabela II – Características Patológicas

Tabela III – Análises Univariada e Multivariada

INTRODUÇÃO

O carcinoma de células renais (CCR) representa cerca de 3% do total de neoplasias malignas no adulto, sendo o 6º tumor mais frequente na União Europeia com uma incidência de 12.4 novos casos por 100.000 habitantes e a décima causa de morte por cancro com uma taxa de 4,5 por 100.00 habitantes.^{1,2} Assim, comparado com outras neoplasias, o CCR continua a ser relativamente raro, e a sua incidência e taxa de mortalidade mundial parecem estar finalmente a estabilizar, após o incremento registado nas últimas décadas.³

Caracteristicamente é uma doença com predomínio no sexo masculino (2:1), com um pico de incidência situado na sétima década de vida e uma idade média de apresentação aos 64 anos de idade. Ainda assim, o CCR pode desenvolver-se em qualquer idade, sendo que 3-7% se desenvolvem em adultos jovens, considerados como tendo menos de 40 anos.^{4,5} A baixa incidência desta neoplasia no adulto jovem pode explicar o baixo número de estudos relativos a este subgrupo. A maioria dos CCR são esporádicos, sendo que as formas hereditárias correspondem a 2% - 3 % dos casos, da qual é exemplo a doença de Von-Hippel Lindau. De facto, quando esta neoplasia se manifesta no adulto jovem, há uma maior possibilidade desta se dever a uma predisposição hereditária.^{4,6} Além das formas hereditárias, também o tabagismo, obesidade e hipertensão são os fatores de risco melhor estabelecidos e estudados, existindo igualmente um risco superior nos pacientes com doença renal crónica com necessidade de hemodiálise.⁷

Os carcinomas de células renais apresentam-se como uma coleção de vários subtipos histológicos, cada um derivado de diferentes regiões do nefrónio e possuindo características genéticas, histológicas e fenotípicas específicas. Na verdade, o subtipo histológico de CCR apresenta-se como um fator de prognóstico importante na doença.^{3,8} De todos o mais comum é o de células claras, com origem nas células do túbulo contornado proximal e representando entre 70-75% de todos os CCR. É assim designado pelo alto conteúdo lipídico existente no citoplasma das células.⁹ Raramente (<5%) são multifocais ou bilaterais nos casos esporádicos.¹⁰ O CCR papilar é o segundo subtipo mais comum, representando 10-15% de todos os CCR. Tal como o CCR de células claras, respeita o rácio geral de incidência entre homens e mulheres. Apresentam a particularidade de serem os tumores do parênquima renal com maior incidência de bilateralidade e multifocalidade.¹¹ É importante salientar a divisão deste subtipo em 2 variantes (tipo 1 e 2), com base em critérios morfológicos. Estudos revelaram que o tipo 2 é um CCR que se apresenta ao diagnóstico em estadios mais avançados, estando igualmente associado a pior prognóstico.⁸

O tipo cromóforo de CCR representa apenas 5% de todas as neoplasias epiteliais renais malignas, sendo que o pico de incidência também se situa na sexta década de vida. É um subtipo menos agressivo que o CCR de células claras, apresentando ainda o melhor prognóstico entre todos os CCR.⁹ Um dos subtipos mais comuns em idade pediátrica e nos adultos jovens é o CCR de translocação associado ao fator de transcrição da microftalmia, que inclui duas entidades: as translocações Xp11.2 e t(6;11)(p21;q12), com os genes de fusão TFE3 e TFEB respetivamente. Apesar de globalmente apresentarem um curso indolente, estudos recentes sugerem que quando presente em adultos pode ter um comportamento mais agressivo.¹¹⁻¹³ Estão ainda descritos outros subtipos mais raros, normalmente dotados de um comportamento mais agressivo e, por isso, com um prognóstico mais desfavorável.^{5,9,11}

No que concerne aos adultos jovens diagnosticados com CCR, a literatura descreve que estes representam um grupo significativamente distinto quando comparado com os pacientes em idades mais avançadas, seja pelas características histológicas, genéticas e/ou clínicas inerentes, bem como pelo desafio no seu tratamento e *follow-up* específico.⁴ Fazendo uma analogia com outras neoplasias mais comuns, como o cancro da mama ou colorretal, a sua incidência em adultos jovens, apesar de igualmente rara, está associada a um pior prognóstico, e, por isso, requer um tratamento mais agressivo quando comparado com pacientes em idade mais avançada.¹⁴⁻¹⁷ No entanto, os estudos não são conclusivos quanto ao CCR no adulto jovem, dado que alguns indicam que a sobrevivência específica é comparável a doentes em idade mais avançada, enquanto outros referem que os adultos jovens têm uma maior sobrevivência específica.¹⁸⁻²¹

Assim, face à escassez de estudos no âmbito desta neoplasia e das suas repercussões no adulto jovem, especialmente no panorama nacional, este estudo tem como objetivos descrever e analisar as características clínicas, epidemiológicas e histopatológicas associadas ao carcinoma de células renais em adultos jovens, de forma a entender se existem diferenças significativas quando comparados com os que surgem em idades mais avançadas.

MATERIAIS E MÉTODOS

Realizou-se um estudo retrospectivo comparativo dos pacientes que foram submetidos a nefrectomia parcial ou radical por massa renal suspeita, entre janeiro de 2005 e dezembro de 2015, no Centro Hospitalar do Porto. Esta revisão casuística foi feita através da consulta de processos clínicos dos referidos pacientes, tanto em suporte digital como em papel.

Identificaram-se 404 pacientes no total. Foram excluídos do estudo 8 pacientes por não apresentarem pelo menos 2 anos de seguimento, 52 com tumores renais benignos (oncocitoma ou angiomiolipoma) e 30 diagnosticados com outros tumores génito-urinários. Foram ainda excluídos do estudo 4 pacientes devido à ausência de processo clínico. Não se identificaram pacientes com diagnóstico de doenças genéticas associadas, nomeadamente Doença de Von Hippel-Lindau. O número final de pacientes alvo de análise foi 310.

Os pacientes foram divididos em 2 grupos: ≤ 40 anos de idade e >40 anos de idade, tendo sido comparados segundo as seguintes variáveis: sexo, idade ao diagnóstico, apresentação clínica (sintomático ou assintomático), multifocalidade, tamanho da lesão, subtipo histológico do CCR, estadiamento tumoral (TNM), grau histológico de Fuhrman, tipo de nefrectomia, data e estado do paciente no último contacto do *follow-up* (vivo, morto ou perdido) e, caso se aplique, causa de morte (específica por CCR ou não).

No caso do estadiamento tumoral (TNM), e em conformidade com o estipulado pela American Joint Committee on Cancer/ Union for International Cancer Control³, o mesmo foi avaliado tendo como base o exame físico, exames imagiológicos pré-operatórios e confirmação pelo exame anatomopatológico da peça cirúrgica. Para efeitos de valor prognóstico, o tamanho tumoral (pT) foi agrupado em dois grupos: pT1-pT2 e pT3-pT4. De igual modo, os graus histológicos de Fuhrman mais elevados (III e IV) foram agrupados para avaliar o seu impacto na sobrevivência.

Em termos da análise estatística, as variáveis quantitativas foram comparadas pelo teste *t student* e as qualitativas através do teste χ^2 . A sobrevivência global e específica foram obtidas utilizando o método de Kaplan-Meier, tendo sido comparados os resultados entre os grupos através do teste de Log-rank. A análise univariada e multivariada pelo método de regressão de Cox foi utilizada para avaliar a relação entre a sobrevivência específica e as variáveis sexo, idade, apresentação, subtipo histológico, grau de Fuhrman, estadio pT, metastização ganglionar e tamanho do tumor. A análise estatística foi realizada com recurso ao *software* SPSS Statistics 25.0® (IBM®). Para todos os testes, o nível de significância adotado foi de 0,05.

RESULTADOS

Foram incluídos no estudo 310 pacientes. Destes, 21(6.8%) tinham idade ≤ 40 anos e 289 (93.2%) apresentavam idade >40 anos à data de diagnóstico. Não se observaram diferenças entre os 2 grupos quanto à distribuição por género, tempo de seguimento, apresentação clínica, multifocalidade, tamanho do tumor e tipo de cirurgia.

Tabela I - Características Clínicas

Características Clínicas	Total	≤ 40 anos	> 40 anos	p
<i>Pacientes, n</i>	310	21 (6.8%)	289 (93.2%)	-
<i>Idade média, anos</i>	61.5 \pm 12.5 (27-85)	35.4 \pm 4 (27-40)	63.4 \pm 10.7 (41-85)	-
<i>Sexo</i>				0.21
Masculino	215 (69%)	12 (57%)	203 (70%)	
Feminino	95 (31%)	9 (43%)	86 (30%)	
<i>Follow-up médio, anos</i>	4.7 (0-12.4)	4.8 (0.1-8.3)	4.7 (0-12.4)	0.84
<i>Apresentação</i>				0.45
Assintomático	172 (56%)	10 (48%)	162 (56%)	
Sintomático	138 (44%)	11 (52%)	127 (44%)	
<i>Multifocalidade</i>	12 (4%)	0	12 (4%)	0.34
<i>Tamanho do tumor, cm</i>	5.08 \pm 2.9	5.2 \pm 3.23	5.08 \pm 2.9	0.85
<i>Nefrectomia</i>				0.22
Parcial	109 (35%)	10 (48%)	99 (34%)	
Radical	201 (65%)	11 (52%)	190 (66%)	

Sobre as características patológicas registadas, e começando pelo subtipo histológico, não se registaram diferenças estatisticamente significativas entre ambos os grupos ($p=0.32$). Ainda assim, é de realçar que no grupo com idade ≤ 40 anos apenas se registaram CCR dos subtipos histológicos de células claras (12/21, 57%), papilar (5/21, 24%) e cromóforo (4/21, 19%). Já no caso dos adultos com >40 anos, foram registados 200 (69.2%) casos com subtipo células claras, 51 (17.6%) do subtipo papilar, 23 (8%) cromóforo, 11 (3.8%) de outros subtipos e 4 (1.4%) casos em que não foi possível classificar o CCR. De notar que não foi observado nenhum carcinoma de translocação em nenhum dos grupos.

Tabela II - Características Patológicas

Características Patológicas	Total	≤40 anos	> 40 anos	p
<i>Pacientes, n</i>	310	21	289	
<i>Subtipo histológico</i>				0.32
Células Claras	212 (68.4%)	12 (57%)	200 (69.2%)	
Papilar	56 (18.1%)	5 (24%)	51 (17.6%)	
Cromóforo	27 (8.7%)	4 (19%)	23 (8%)	
Outros	11 (3.5%)	0	11 (3.8%)	
Não Classificável	4 (1.3%)	0	4 (1.4%)	
<i>Grau de Fuhrman</i>				0.28
Não classificado	25 (8.1%)	0	25 (8.7%)	
I e II	212 (68.4%)	17 (81%)	195 (67.5%)	
III e IV	73 (23.5%)	4 (19%)	69 (23.8%)	
<i>Estadio pT</i>				0.91
pT1	212 (68.4%)	14 (66.7%)	198 (68.5%)	
pT2	45 (14.5%)	3 (14.3%)	42 (14.5%)	
pT3	48 (15.5%)	4 (19%)	44 (15.2%)	
pT4	5 (1.6%)	0	5 (1.7%)	
<i>N1-N2 - metástases ganglionares</i>	17 (5.5%)	1 (4.8%)	16 (5.5%)	0.88
<i>M1 - metastização</i>	29 (9.4%)	0	29 (10%)	0.13

Na classificação nuclear de Fuhrman ficaram por classificar 25 (8.1%) peças do número total de pacientes. A maioria dos tumores eram de baixo grau (I ou II) quer na população de adultos jovens (17/21, 81%), quer na população com idade > 40 anos (195/289, 67.5%). Não se observaram diferenças estatisticamente significativas entre os 2 grupos (p=0.28).

Quanto à classificação TNM, e começando pelo parâmetro pT, novamente não se registaram diferenças significativas do ponto de vista estatístico (p=0.91). De realçar que o valor pT1 foi registado em 14 (66.7%) dos casos de adultos com ≤40 anos e 198 (68.5%) dos casos de adultos com >40 anos, apresentando-se assim como predominante em ambos os grupos. De registar ainda que no grupo dos adultos jovens foi relatado um maior número de casos com pT3 (4, 19%) do que pT2 (3, 14.3%), não tendo sido relatado qualquer caso com estadio pT4. Também o estadio pT3 (44, 15.2%) predominou face ao pT2 (42, 14.5%) nos adultos em idade avançada, mas foram registados 5 (1.7%) casos de estadiamento pT4 neste último grupo.

Existe apenas 1 (4.8%) relato de metástase ganglionar regional nos casos de adultos jovens, contra 16 (5.5%) nos adultos em idade avançada ($p=0.88$). Não se registou qualquer caso de doença metastática nos pacientes com ≤ 40 anos, ao contrário dos pacientes com > 40 anos (29, 10%).

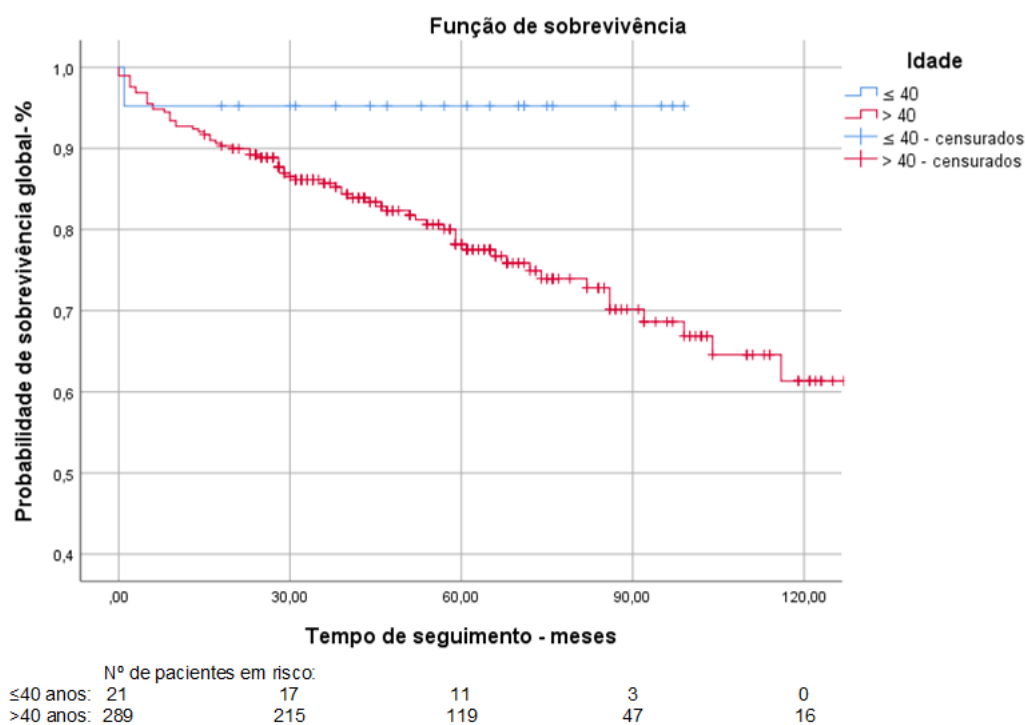


Figura 1 - Sobrevivência Global

A probabilidade de sobrevivência global aos 5 anos cifra-se nos 95.3% para o grupo de pacientes com idade ≤ 40 anos e 78.2% para o grupo de pacientes com idade > 40 anos. A sobrevivência global aos 10 anos mantém-se igual para o grupo de pacientes jovens e desce para 61.3% nos pacientes em idade avançada.

No que concerne à sobrevivência específica aos 5 anos, manteve-se a taxa para os adultos jovens (95.3%), tendo-se verificado uma taxa de 87.4% para o grupo de adultos em idade avançada. Aos 10 anos, verifica-se o mesmo valor para os adultos jovens e 83.5% para os adultos em idade avançada. O teste de Log-rank não revelou diferenças estatisticamente significativas ($p=0.33$).

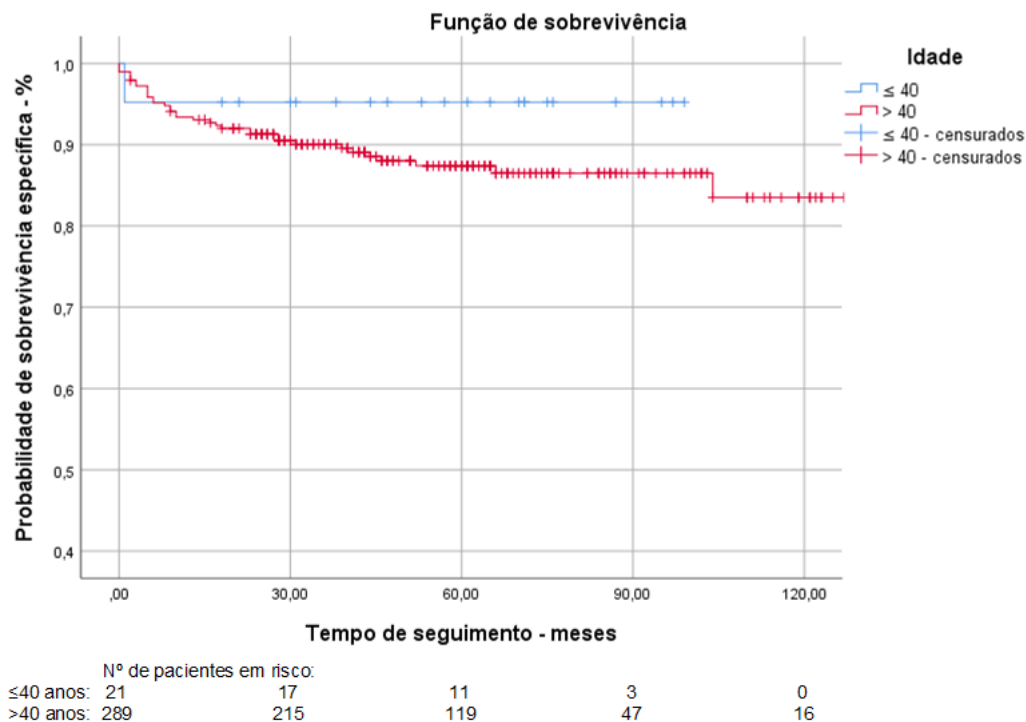


Figura 2 - Sobrevivência Específica

A análise univariada pelo método de regressão de Cox, que nos permite avaliar a relação entre as características clínicas e histopatológicas com a sobrevivência, específica neste caso, constatou os seguintes fatores de prognóstico: apresentação, grau de Fuhrman, estadio pT, metastização ganglionar e tamanho do tumor. De facto, neste estudo não se verificou que o sexo e idade sejam fatores de prognóstico ($p=0.63$ e $p=0.35$, respetivamente). Através da análise multivariada foi ainda possível aferir os seguintes fatores de prognóstico independentes: grau de Fuhrman, estadio pT, invasão ganglionar, tamanho do tumor. Foi apenas possível verificar o valor prognóstico (dependente e independente) do subtipo histológico no que se refere aos outros subtipos histológicos que não os de células claras, papilar ou cromóforo.

Tabela III - Análises Univariada e Multivariada

Variáveis	Análise Univariada RR (IC 95%) ; valor de p	Análise Multivariada
<i>Sexo</i>		
Homem	1 (referência)	1 (referência)
Mulher	1.19 (0.59 – 2.37) ; 0.63	1.68 (0.76-3.68) ; 0.20
<i>Idade</i>		
≤ 40 anos	1 (referência)	1 (referência)
> 40 anos	2.58 (0.35-18.81) ; 0.35	1.43 (0.17-11.98) ; 0.74
<i>Apresentação</i>		
Assintomático	1 (referência)	1 (referência)
Sintomático	4.73 (2.15-10.38) ; <0.0001*	1.81 (0.74-4.41) ; 0.19
<i>Subtipo histológico</i>		
Papilar ou Cromóforo	1 (referência)	1 (referência)
Células Claras	2.77 (0.97-7.91) ; 0.057	3.02 (0.97-9.42) ; 0.057
Outros	6.29 (1.57-25.17) ; 0.009*	7.04 (1.49-33.33) ; 0.014*
<i>Grau de Fuhrman</i>		
1+2	1 (referência)	1 (referência)
3+4	6.96 (3.45-14.01) ; <0.0001*	3.35 (1.49-7.54) ; 0.003*
<i>Estadio pT</i>		
pT1-pT2	1 (referência)	1 (referência)
pT3-pT4	11.35 (5.74-22.45) ; <0.0001*	3.84 (1.61-9.16) ; 0.002*
<i>Invasão ganglionar</i>	15.31 (7.58-30.91) ; <0.0001*	3.23 (1.39-7.48) ; 0.006*
<i>Tamanho do tumor</i>	1.28 (1.19-1.39) ; <0.0001*	1.14 (1.01-1.29) ; 0.037*
*Valor de p estatisticamente significativo		

DISCUSSÃO

Tanto quanto sabemos este é o único estudo realizado a nível nacional de uma série institucional no âmbito do CCR e do seu impacto no adulto jovem. Nesta mesma série é relatado que 6.8% dos pacientes têm idade ≤ 40 anos, sendo que tal valor é concordante com o que está descrito na literatura. Da mesma forma também se verifica o predomínio da patologia no sexo masculino em ambos os grupos.^{4,5} O CCR é descrito como a neoplasia do imagiologista, muito pela difusão e acesso facilitado aos meios de imagem atualmente. Embora não seja estatisticamente significativo, apenas existe um predomínio de apresentação assintomática no grupo de pacientes com idade mais avançada, o que é facilmente explicado pelo facto deste grupo de pacientes ser estudado mais frequentemente em virtude das suas comorbilidades. Nesta série também não se registou qualquer patologia multifocal nos pacientes jovens, embora isso não se traduzisse numa diferença estatisticamente significativa. De resto, tais resultados não diferem daquilo que está descrito em outros estudos.

O estudo do subtipo histológico entre os dois grupos de pacientes não revelou diferenças significativas na nossa série, algo que está em desacordo com a maioria dos estudos. De facto, e embora haja limitação em todos os estudos quanto ao número de pacientes com outras variantes que não as de células claras e papilar, neste estudo não foi possível aferir diferenças estatisticamente significativas nem nestes subtipos histológicos, que tradicionalmente comportam mais casos. Adicionalmente, no grupo de indivíduos mais jovens, a percentagem de CCR variante papilar (24%) e cromóforo (19%) é superior ao que evidenciam outros estudos (7-20.4% e 2-17%, respetivamente).^{18,20-25} No decorrer deste estudo, e apesar de não estar individualizado nos resultados, não se verificou qualquer caso de CCR de translocação associado ao fator de transcrição da microftalmia. Este subtipo, introduzido na classificação da OMS em 2004, é descrito como uma variante que pode apresentar histologia típica de CCR de células claras, papilar e/ou cromóforo, sendo necessário utilizar técnicas imuno-histoquímicas para identificar o rearranjo dos genes TFE3 ou TFEB.^{12,13,26} Num estudo efetuado em Lille, Ghoneim T.P. et al utilizaram tais técnicas nas peças anatomopatológicas de todos os pacientes com idade ≤ 40 anos, relatando que 23% dos casos correspondiam a CCR de translocação. Curiosamente, também nesse estudo se evidenciou uma incidência bastante inferior de CCR variante papilar (7%) e cromóforo (7%).²¹ Embora a introdução do CCR de translocação seja recente, estudos indicam que quando presente em adultos está associado a pior prognóstico, mas a resposta a uma abordagem agressiva é também superior quando comparado com outras variantes, considerando-se assim de extrema importância a sua correta identificação à análise anatomopatológica.^{12,13} Curiosamente,

também nos adultos em idade avançada se regista uma percentagem inferior ao esperado em relação ao CCR variante células claras (69.2%), pelo menos tendo como referência outros estudos semelhantes. Este dado vai ter especial relevância quando discutirmos adiante a probabilidade de sobrevivência.

Também no que diz respeito ao grau de Fuhrman, é de salientar pela negativa o elevado número de casos em que não foi relatada esta variável, especialmente pelo valor prognóstico que esta apresenta. Mais uma vez não se registaram diferenças significativas, e tal achado foi apenas descrito num estudo de Verhoest et al²⁴. Ainda assim, é de realçar que nesta série houve uma esmagadora maioria de casos reportados com graus de Fuhrman baixos no grupo de adultos jovens (81%), quando em estudos semelhantes se verificaram valores mais baixos (36.8-68%)^{18,20-25}. Tal como no caso do subtipo histológico, este dado também poderá ser importante quando enquadrarmos o mesmo com a sobrevivência específica. O mesmo se verificou para o estadió pT, em que novamente não existiram diferenças estatisticamente significativas. Os estádios pT1-pT2 nos adultos em idade avançada atingiram um total acumulado de 83% dos casos, o que é bastante superior ao registado em outros estudos (53.8-70.2%)^{18,20-25}. Em relação à metastização ganglionar regional e metastização à distância, também não foram evidenciadas diferenças estatisticamente significativas entre os 2 grupos, sendo que a literatura também não é concordante quanto ao facto de existirem diferenças estatisticamente significativas em função da idade quanto a estes parâmetros.

Quanto à sobrevivência, e focando na sobrevivência específica para o CCR, é de salientar que não se verificaram diferenças estatisticamente significativas na probabilidade de sobrevivência entre os adultos jovens e adultos em idade avançada. De facto, este é um ponto de discórdia entre os vários estudos no âmbito do CCR, pois se alguns estudos conseguiram provar que a idade tem impacto na sobrevivência específica dos pacientes^{18,19,22,24}, outros, à semelhança deste, revelam que os resultados são comparáveis.^{20,21,23,25} Ainda dentro desta temática, os resultados obtidos foram superiores tanto nos adultos jovens como nos pacientes em idade avançadas, comparando com os resultados retratados na literatura (78-91% e 71.6-85.4% de probabilidade de sobrevivência aos 5 anos, para adultos jovens e em idade avançada respetivamente)^{18,20-25}. Na génese desta diferença positiva estarão certamente os resultados obtidos quanto à histologia, com um número inferior ao esperado da variante de células claras (pior prognóstico associado) e um número superior das variantes associadas a um melhor prognóstico (cromóforo e papilar), em ambos os grupos de pacientes. O elevado número de casos com baixo grau histológico de Fuhrman nos adultos jovens, bem como o número aumentado de casos em estadió pT1-pT2 nos adultos em idade avançada, serão certamente também parte da explicação para este achado. Obviamente que várias

perguntas que não podemos de momento responder, se levantam: será a nossa população geneticamente diferente? Será que a diferença está no exame anatomopatológico ou ainda será que estamos a diagnosticar mais precocemente as neoplasias renais?

Como já era expectável, foram confirmados os seguintes fatores de prognóstico dependentes e independentes para CCR através da análise univariada e multivariada: estadio pT, grau de Fuhrman, invasão ganglionar e tamanho do tumor. No seu estudo, Taccon et al relata a apresentação sintomática como fator de prognóstico dependente. Tal como neste estudo, quando é realizada análise multivariada com a ponderação das restantes variáveis, não é possível provar a sintomatologia como fator de prognóstico independente.¹⁸ Adicionalmente, apenas Verhoest et al constata no seu estudo a sintomatologia como fator de prognóstico independente para a sobrevivência.²⁴ Também foi avaliado o impacto do subtipo histológico na sobrevivência, usando como referências para estudo as variantes papilar e cromóforo. De facto, tanto na análise univariada como multivariada não foi possível provar que o CCR de células claras se apresente como fator de pior prognóstico ($p=0.057$ em ambos os casos), quando comparado com as variantes já supracitadas. No entanto, os valores obtidos quanto ao risco relativo (2.77 e 3.02, nas análises univariada e multivariada respetivamente) e o facto do valor de p estar próximo do estipulado como significativo, ajudam a entender os achados positivos relativos à sobrevivência específica, se tivermos em conta o baixo número de variante células claras e o número elevado das variantes cromóforo e papilar registados. Após não terem sido obtidas diferenças estatisticamente significativas quanto à sobrevivência específica em função dos grupos etários, não era esperado que a idade se perfilasse como fator de prognóstico dependente ou independente. De resto, este é o mesmo ponto de discórdia já supracitado, sendo que apenas alguns estudos verificam tal relação.^{18,22,24}

Este estudo comporta algumas limitações. Apesar de ser uma série institucional de doentes, e do número de pacientes com idade ≤ 40 anos estar percentualmente de acordo com o descrito na literatura, não deixa de ser uma amostra pequena, o que limita a avaliação entre os dois grupos etários em certas variáveis. Este estudo inclui todos os pacientes diagnosticados com CCR e submetidos a nefrectomia num período compreendido entre janeiro de 2005 e dezembro de 2015. Em 10 anos ocorreram mudanças nas convenções quanto à classificação TNM e avaliação histológica, bem como a introdução de novos subtipos recentemente, como é o caso do CCR e translocação em 2004. De resto teria sido importante fazer a identificação de potenciais casos desta nova variante já neste estudo, através das técnicas imuno-histoquímicas existentes. Ainda neste período, a abordagem terapêutica foi evoluindo e sofrendo alterações, tal como a definição de determinados meios auxiliares de diagnóstico, nomeadamente imagiológicos, como rotina para avaliação pré e pós-operatória.

CONCLUSÕES

Na nossa série institucional verificamos que as características clínicas e patológicas são comparáveis entre os adultos jovens e em idade avançada, mesmo em termos das variantes histológicas. No entanto, no caso dos adultos jovens não foi relatado qualquer caso de CCR de translocação, o que poderá explicar o facto de ambos os grupos etários serem comparáveis quanto à histologia. Além disso, pelo comportamento agressivo e tratamento específico que esta variante requer, seria importante introduzir técnicas imuno-histoquímicas com vista a identificar esta variante.

Também no que respeita à sobrevivência específica, não existem diferenças estatisticamente significativas entre os adultos jovens e em idade avançada. O grau de Fuhrman, estadio pT, metastização ganglionar e tamanho do tumor foram confirmados como fatores de prognóstico independentes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gupta K, Miller JD, Li JZ, Russell MW, Charbonneau C. Epidemiologic and socioeconomic burden of metastatic renal cell carcinoma (mRCC): a literature review. *Cancer Treat Rev.* 2008;34(3):193-205.
2. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer.* 2013;49(6):1374-1403.
3. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016;27(suppl 5):v58-v68.
4. Daugherty M, Bratslavsky G. Renal cell carcinoma in young patients: a review of recent literature. *Curr Urol Rep.* 2015;16(2):1.
5. Rini BI, Campbell SC, Escudier B. Renal cell carcinoma. *The Lancet.* 2009;373(9669):1119-1132.
6. Ljungberg B, Campbell SC, Choi HY, et al. The epidemiology of renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2011;60(4):615-621.
7. Chow WH, Dong LM, Devesa SS. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. *Nat Rev Urol.* 2010;7(5):245-257.
8. Delahunt B, Cheville JC, Martignoni G, et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) grading system for renal cell carcinoma and other prognostic parameters. *Am J Surg Pathol.* 2013;37(10):1490-1504.
9. Muglia VF, Prando A. Renal cell carcinoma: histological classification and correlation with imaging findings. *Radiol Bras.* 2015;48(3):166-174.
10. Prasad SR, Humphrey PA, Catena JR, et al. Common and uncommon histologic subtypes of renal cell carcinoma: imaging spectrum with pathologic correlation. *Radiographics.* 2006;26(6):1795-1806; discussion 1806-1710.
11. Eble JN SG, Epstein JI, Sesterhenn IA. *World Health Organization Classification of tumours. Pathology and Genetics Tumours of the urinary system and male genital organs.* 2004.
12. Cutruzzula P, Cahn D, Kivlin D, Tong C, Edwards D, Amster M. A Review of Translocation T(6;11) Renal Cell Carcinoma Tumors in the Adult Patient. *Curr Urol.* 2017;10(2):69-71.
13. Ross H, Argani P. Xp11 translocation renal cell carcinoma. *Pathology.* 2010;42(4):369-373.
14. de la Rochefordiere A, Asselain B, Campana F, et al. Age as prognostic factor in premenopausal breast carcinoma. *Lancet.* 1993;341(8852):1039-1043.
15. Chung M, Chang HR, Bland KI, Wanebo HJ. Younger women with breast carcinoma have a poorer prognosis than older women. *Cancer.* 1996;77(1):97-103.
16. Domergue J, Ismail M, Astre C, et al. Colorectal carcinoma in patients younger than 40 years of age. Montpellier Cancer Institute experience with 78 patients. *Cancer.* 1988;61(4):835-840.
17. Nervi M, Gambaccini D, Ambrosini CE, Berti P, Miccoli P. Overall prognosis in younger patients with colorectal carcinoma. *Minerva Chir.* 2006;61(5):381-384.
18. Taccoen X, Valeri A, Descotes JL, et al. Renal cell carcinoma in adults 40 years old or less: young age is an independent prognostic factor for cancer-specific survival. *Eur Urol.* 2007;51(4):980-987.
19. Jeong IG, Yoo CH, Song K, et al. Age at diagnosis is an independent predictor of small renal cell carcinoma recurrence-free survival. *J Urol.* 2009;182(2):445-450.
20. Thompson RH, Ordonez MA, Iasonos A, et al. Renal cell carcinoma in young and old patients--is there a difference? *J Urol.* 2008;180(4):1262-1266; discussion 1266.
21. Ghoneim TP, Ouzzane A, Leroy X, et al. [Renal cell carcinoma of patients younger

- than 40 years old]. *Prog Urol.* 2012;22(2):93-99.
22. Sanchez-Ortiz RF, Rosser CJ, Madsen LT, Swanson DA, Wood CG. Young age is an independent prognostic factor for survival of sporadic renal cell carcinoma. *J Urol.* 2004;171(6 Pt 1):2160-2165.
 23. Gillett MD, Cheville JC, Karnes RJ, et al. Comparison of presentation and outcome for patients 18 to 40 and 60 to 70 years old with solid renal masses. *J Urol.* 2005;173(6):1893-1896.
 24. Verhoest G, Veillard D, Guille F, et al. Relationship between age at diagnosis and clinicopathologic features of renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2007;51(5):1298-1304; discussion 1304-1295.
 25. Siemer S, Hack M, Lehmann J, Becker F, Stockle M. Outcome of renal tumors in young adults. *J Urol.* 2006;175(4):1240-1243; discussion 1243-1244.
 26. Inamura K. Translocation Renal Cell Carcinoma: An Update on Clinicopathological and Molecular Features. *Cancers (Basel).* 2017;9(9).